

BEST AVAILABLE COPY

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 01-121284

(43)Date of publication of application : 12.05.1989

(51)Int.Cl.

C07D311/72
A61K 31/355
A61K 31/575

(21)Application number : 62-280474

(71)Applicant : EISAI CO LTD

(22)Date of filing : 06.11.1987

(72)Inventor : TAKADA JIRO
KARUBE YOSHIHARU

(54) BILE ACID SALT OF TOCOPHEROL, N,N-DIALKYLAMINOALKYLCARBOXYLIC ACID ESTER

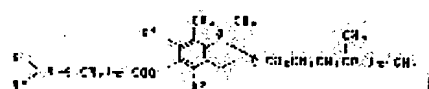
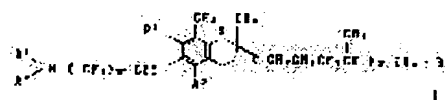
(57)Abstract:

NEW MATERIAL: A compound expressed by formula I (R1 and R2 are lower alkyl; R3 and R4 are H or methyl; n is 0W3; BA is bile acid).

EXAMPLE: dl- α -Tocopherol N,N-dimethylaminoacetate taurocholate.

USE: An eye drop and injection.

PREPARATION: A tocopherol N,N-dialkylaminoalkylcarboxylate expressed by formula II is reacted with bile acid expressed by the formula BA using a lower alcohol based solvent, e.g. methanol. After completing the reaction, the solvent is distilled away under reduced pressure.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's]

decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

⑫ 公開特許公報(A) 平1-121284

⑤ Int. Cl.⁴C 07 D 311/72
A 61 K 31/355
31/575

識別記号

1 0 2
A B L
A B Y

庁内整理番号

7375-4C

⑬ 公開 平成1年(1989)5月12日

審査請求 未請求 発明の数 1 (全8頁)

⑭ 発明の名称 トコフェロール N, N-ジアルキルアミノアルキルカルボン酸エステル
の胆汁酸塩

⑰ 特 願 昭62-280474

⑱ 出 願 昭62(1987)11月6日

⑲ 発 明 者 高 田 二 郎 福岡県福岡市西区域の原団地1番302号
 ⑲ 発 明 者 加 留 部 善 晴 福岡県福岡市城南区梅林1丁目6番20号
 ⑲ 出 願 人 エーザイ株式会社 東京都文京区小石川4丁目6番10号
 ⑲ 代 理 人 弁理士 古 谷 馨

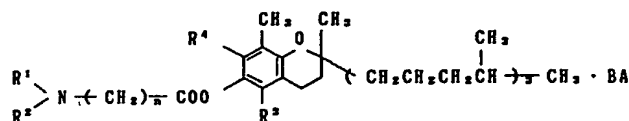
明 細 書

1. 発明の名称

トコフェロール N, N-ジアルキルアミノアルキルカルボン酸エステルの胆汁酸塩

2. 特許請求の範囲

1 一般式



(式中R¹, R²は同一または相異なる低級アルキル基を意味する。R³, R⁴は、水素原子またはメチル基を意味する。nは0~3の整数を意味する。BAは胆汁酸を意味する。)

で表されるトコフェロール N, N-ジアルキルアミノアルキルカルボン酸エステルの胆汁酸塩。

3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は、医薬品として優れた作用を有するトコフェロール N, N-ジアルキルアミノアルキル

ルカルボン酸エステルの胆汁酸塩に関する。

(従来の技術および技術的問題点)

トコフェロール製剤としては、酸化に安定な酢酸エステルや、ニコチン酸エステルなどのトコフェロールエステル類が医療用として用いられている。これらのエステル類は遊離型トコフェロールと同様に水に不溶性の油状または固形状の化合物である。

従って、トコフェロールまたはそのエステルの水溶性製剤の調製には、大量の非イオン性界面活性剤の添加による可溶化の方法が通常用いられている。しかし、大量の界面活性剤の使用は、ショックまたは溶血性などの好ましくない問題があり、注射剤、点眼剤としては適さない。

そこで、プロドラッグによる可溶化が検討されている。すなわち、一般にプロモイエティー(promoiety)として極性基の導入が種々試みられているが、高溶解度を得るためには、非常に解離度の高いpromoietyが必要である。ところが、トコフェロールの場合はその化学構造から、

クロマン骨核 2 位に極めて大きな疎水性基（イソブレン鎖）を有するためにエステル化による極性基の導入は、カチオン性基であれ、アニオン性基であれ、水溶性は改善できるが、トコフェロール自体にイオン性界面活性剤機能を付与する結果となる。この物理化学的性質は、注射投与において致命的な溶血、痛みなどを引き起こす可能性がある。

従って、溶血性を克服したトコフェロールの水溶性製剤の開発が急務であり、種々の方面から研究開発が進められている。

従来、トコフェロールのアミノアルキルカルボン酸エステルとしては、例えばトコフェロールのアミノ酸エステルが知られている（特開昭 58-203982）。しかしながら、これらの化合物は、室温で油状あるいはワックス状であり、前述の見地から、医療としての注射剤の目的にはあわない。

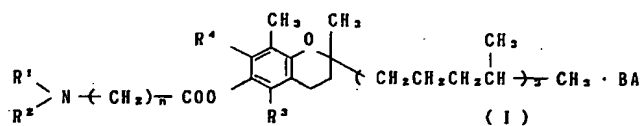
また、トコフェロールニコチン酸エステルの胆汁酸塩も知られているが（特開昭 59-225184）、

これらの化合物は水溶性の点はそれほど問題はないが、低温度で溶血を引き起こすという欠点がある。

（発明の構成および効果）

そこで、本発明者等は、低溶血性で、かつ水溶性のトコフェロール誘導体の開発を目的として、長年にわたり種々探索研究を重ねた結果、ようやく上記の目的を満足する新規なトコフェロール誘導体を見出し、本発明を完成した。

本発明の目的化合物は、次の一般式（I）で表されるトコフェロール N,N-ジアルキルアミノアルキルカルボン酸エステルの胆汁酸塩である。



（式中 R¹, R² は同一または相異なる低級アルキル基を意味する。R³, R⁴ は、水素原子またはメチル基を意味する。n は 0 ～ 3 の整数を意味する。BA は胆汁酸を意味する。）

一般式（I）における R¹, R² の定義にみられ

3

る低級アルキル基としては、炭素数 1 ～ 6 の直鎖若しくは分枝状のアルキル基、例えばメチル、エチル、n-プロピル、n-ブチル、イソプロピル、イソブチル、1-メチルプロピル、tert-ブチル、n-ペンチル、1-エチルプロピル、イソアミル、n-ヘキシルなどを挙げることができるが、最も好ましいものは、メチル基、エチル基である。

胆汁酸としては、具体的には、例えばタウロコール酸、グリココール酸、コール酸、タウロデオキシコール酸、グリコデオキシコール酸、デオキシコール酸、タウロケノデオキシコール酸、グリコケノデオキシコール酸、ウルソデオキシコール酸などを挙げることができる。

一般式（I）で表されるトコフェロール誘導体は、クロマン骨核の 2 位に不整炭素を有するので、d, dl 体などの立体異性体が存在するが、本発明は、これらの異性体の何れをも含むことはいうまでもない。

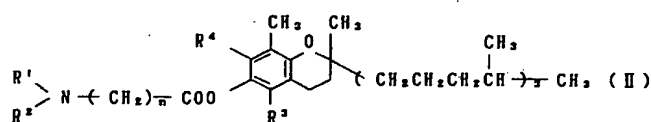
本発明化合物の製造方法は種々考えられるが、

4

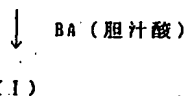
代表的な方法を述べれば以下の通りである。

製造方法

製造方法 1



（式中 R¹, R², R³, R⁴ および n は前記の意味を有する）

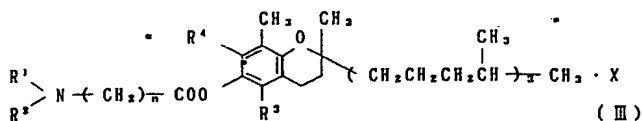


すなわち、一般式（II）で表されるトコフェロール N,N-ジアルキルアミノアルキルカルボン酸エステルと、胆汁酸を反応させて胆汁酸塩（I）を得る。本方法は常法によるが、例えばメタノール、エタノール、プロパノールなどの低級アルコール系の溶媒を用いて反応を行い、反応終了後、溶媒を減圧下で留去して目的物質を得ることができる。

製造方法 2

5

6



(式中R¹, R², R³, R⁴およびnは前記の意味を有し、Xはハロゲン化水素を意味する。)

↓胆汁酸のアルカリ金属塩

(I)

すなわち、本方法は、一般式(III)で表されるトコフェロール N,N-ジアルキルアミノアルキルカルボン酸エステルのハロゲン化水素酸塩と胆汁酸のアルカリ金属塩を存在させて、胆汁酸塩(I)を得る。本方法は常法によるが、例えばメタノール、エタノール、プロパノールなどの低級アルコール系溶媒中で反応を行い、反応終了後脱塩し、次いで溶媒を留去して目的物質を得ることができる。

ハロゲン化水素は具体的には、HCl、HBrを意味する。

胆汁酸のアルカリ金属塩としては胆汁酸のナ

トリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩などを挙げることができるが、ナトリウム塩が最も好ましい。具体的には、タウロコール酸ナトリウム、グリココール酸ナトリウム、コール酸ナトリウム、タウロデオキシコール酸ナトリウム、グリコデオキシコール酸ナトリウム、デオキシコール酸ナトリウム、タウロケノデオキシコール酸ナトリウム、グリコケノデオキシコール酸ナトリウム、ウルソデオキシコール酸ナトリウムなどを挙げることができる。

薬理実験例

次に、本発明の目的化合物の有用性を証するための溶血性実験および動物実験の方法と結果を示す。

溶血性実験

i) 方法

Wistar系雄性ラットの赤血球を用い等張リン酸緩衝液(pH 7.4, 0.15M)で10%(v/v)赤血球液とした。dl-α-トコフェロール N,N-ジメチルアミノ酢酸エステル タウロコ

ール酸塩(dl-α-tocopheryl N,N-dimethyl-aminoacetate taurochoilate、以下dl-α-TDMAATCと略記する)は蒸留水に溶解して試験液とした。試験液0.2 mlに等張リン酸緩衝液0.4 mlを加え37℃で5分間放置後10%赤血球液0.2 mlを加え37℃、30分間振盪した後3000rpm、10分間遠心する。上清を蒸留水で6倍希釈し540nmの吸光度を測定した。対照は等張リン酸緩衝液0.6 mlに10%赤血球液を加えたものを、100%溶血標品は蒸留水0.6 mlに10%赤血球液0.2 mlを加えたものを用い、上記方法に従って吸光度を測定した。

ii) 結果

結果を第1図に示す。

尚、第1図は、dl-α-TDMAATCのラット赤血球に対する溶血性を示し、横軸は、dl-α-TDMAATCの濃度(mol/l)を表し、縦軸は、溶血率(%)を表す。

第1図より明らかな如く、本発明化合物であるdl-α-TDMAATCの溶血性は極めて低く、

dl-α-TDMAATC濃度が0.15~7.6mMの範囲で溶血率は5%以下である。

iii) 尚、本発明化合物であるdl-α-TDMAATCのほか、本出願前に知られている3-dl-α-トコフェリルカルボニル-1-メチルピリジニウムエステルのタウロコレート(特開昭59-225184)について同様の実験を行ったところ、0.2mM濃度ですでに100%溶血を起こした。しかしながら、驚くべきことに第1図で明らかな如く、本発明化合物は、0.1~10mM濃度の範囲で変化はなく、低溶血性を示した。

動物実験

i) 方法

Wistar系雄性ラット体重360-380gを3匹1群で用い、エーテル麻酔下ラット左大腿静脈にdl-α-TDMAATC水溶液(90mM)を単回投与する。投与量はα-トコフェロールの50mg等量とした。投与後0.25, 1, 2, 4, 8, 24時間に左外頸静脈より採血し、血清中のト

コフェロール量とdl- α -トコフェロール N,N-ジメチルアミノ酢酸エステル (dl- α -tocopheryl N,N-dimethylaminoacetate, (以下dl- α -TDMAA と略記する) 量を高速液体クロマトグラフィー (HPLC) で定量した。HPLC条件: カラムはshimpack CN、溶媒はアセトニトリル/酢酸緩衝液 (pH 5, 0.1M)、65:35、流速1.5 ml/min、検出は283 nmで行った。

ii) 結果

結果を第2図に示す。

尚、第2図は、本発明化合物と α -トコフェロールの血中動態を検討した結果を示し、横軸は、dl- α -TDMAA 投与後の時間を表し、縦軸は、血清中のトコフェロール及びdl- α -TDMAA の量を表す。

○印は、dl- α -TDMAA を示し、●印は α -トコフェロールを示す。

第2図から明らかな如く、投与後速やかに血中の遊離型トコフェロール濃度が高くなり

投与後4時間で約10倍に達する。dl- α -TDMAA は二相性の消失を示した。従って、dl- α -TDMAA は、投与後速やかにラット体内で加水分解して遊離の α -トコフェロールを生成することが明らかである。

本発明化合物は、水に易溶で、100mM 以上の溶液調製が可能であり、溶血性が極めて低いという特徴を有しており、トコフェロール誘導体としては極めて価値が高い。更にこの胆汁酸塩は、ラットを用いた動物実験では、静脈内投与ラット体内で速やかに加水分解され、血漿中の遊離型トコフェロール濃度を増加させる。

従って、静脈内投与が可能なトコフェロール水性注射剤あるいは点眼剤として有用であり、また粉末性であるので、製剤技術上取り扱いが容易かつ簡便である。

本発明化合物を主剤として注射剤、点滴剤、点眼剤、シロップ剤などを調製する場合、常法により必要ならば、pH調製剤、緩衝剤など

1 1

を添加し、常法により非経口製剤とし、1日1〜数回投与する。

〔実施例〕

次に本発明の実施例を掲げるが、本発明がこれらに限定されることがないことはいうまでもない。

実施例 1〜11

下記の製造方法 A, B に示す方法により表 1 に示す各種トコフェロール N,N-ジアルキルアミノアルキルカルボン酸エステル 胆汁酸塩を製造した。

又、得られた物質の¹H-NMRスペクトルを表 2 に示す。

胆汁酸塩製造例

製造法 A

トコフェロール N,N-ジアルキルアミノアルキルカルボン酸エステル 1mmol と遊離型胆汁酸 1mmol をメタノール 100 ml に溶解し、減圧下溶媒を留去して白色粉末のトコフェロール N,N-ジアルキルアミノアルキルカルボン酸エステ

1 2

ルの胆汁酸塩を得る。

製造法 B

トコフェロール N,N-ジアルキルアミノアルキルカルボン酸エステルの塩酸塩 1mmol と胆汁酸ナトリウム 1mmol を少量のメタノールに溶解し、減圧下溶媒を留去し、残渣に少量のエタノールを加え不溶性の NaCl をメンブランフィルター (0.45 μ m) で濾去した後溶媒を減圧留去して白色粉末のトコフェロール N,N-ジアルキルアミノアルキルカルボン酸エステルの胆汁酸塩を得る。

1 3

1 4

表 1

実施例	化 合 物 名	R ¹	R ²	n	R ³	R ⁴	B A	形 状	融点 (°C)	製造法
1	dl-α-トコフエロール N,N-ジメチルアミノ酢酸 エステル タウロコロール酸塩	CH ₃	CH ₃	1	CH ₃	CH ₃	タウロコロール酸	白色粉末	115~118	A, B
2	d-α-トコフエロール N,N-ジメチルアミノ酢酸 エステル タウロコロール酸塩	CH ₃	CH ₃	1	CH ₃	CH ₃	タウロコロール酸	白色粉末	118	A, B
3	d-γ-トコフエロール N,N-ジメチルアミノ酢酸 エステル タウロコロール酸塩	CH ₃	CH ₃	1	H	CH ₃	タウロコロール酸	白色粉末	105~107	A, B
4	dl-α-トコフエロール N,N-ジメチル-β-ア ノプロピオン酸エステル タウロコロール酸塩	CH ₃	CH ₃	2	CH ₃	CH ₃	タウロコロール酸	白色粉末	103~109	A, B
5	dl-α-トコフエロール N,N-ジエチル-β-ア ノプロピオン酸エステル タウロコロール酸塩	CH ₃ CH ₃	CH ₃ CH ₃	2	CH ₃	CH ₃	タウロコロール酸	白色粉末	95~98	A, B
6	dl-α-トコフエロール N,N-ジメチル-γ-ア ノ酸エステル タウロコロール酸塩	CH ₃	CH ₃	3	CH ₃	CH ₃	タウロコロール酸	白色粉末	95~96	A, B
7	dl-α-トコフエロール N,N-ジメチルアミノ酢酸 エステル グリココロール酸塩	CH ₃	CH ₃	1	CH ₃	CH ₃	グリココロール酸	白色粉末	103~110	A
8	dl-α-トコフエロール N,N-ジメチルアミノ酢酸 エステル タウロデオキシコロール酸塩	CH ₃	CH ₃	1	CH ₃	CH ₃	タウロデオキシコロール酸	白色粉末	98~101	A
9	dl-α-トコフエロール N,N-ジメチルアミノ酢酸 エステル グリコデオキシコロール酸塩	CH ₃	CH ₃	1	CH ₃	CH ₃	グリコデオキシコロール酸	白色粉末	74~77	A
10	dl-α-トコフエロール N,N-ジメチルアミノ酢酸 エステル タウロケノデオキシコロール酸塩	CH ₃	CH ₃	1	CH ₃	CH ₃	タウロケノデオキシ コロール酸	白色粉末	101~103	A
11	dl-α-トコフエロール N,N-ジメチルアミノ酢酸 エステル グリコケノデオキシコロール酸塩	CH ₃	CH ₃	1	CH ₃	CH ₃	グリコケノデオキシ コロール酸	白色粉末	72~73	A

表 2

実施例 No.	¹ H-NMR δ (400MHz, in CD ₃ OD)
1	4.61(2H,s), 3.94(1H,s), 3.79(1H,d), 3.59(2H,d-d), 3.35(1H,m), 3.07(6H,s), 2.96(2H,d-d), 2.64(2H,d-d), 2.29~0.85(77H,m), 0.70(3H,s)
2	4.60(2H,s), 3.93(1H,s), 3.78(1H,d), 3.58(2H,d-d), 3.35(1H,m), 3.07(6H,s), 2.95(2H,d-d), 2.64(2H,d-d), 2.29~0.85(77H,m), 0.69(3H,s)
3	6.70(1H,s), 4.49(2H,s), 3.94(1H,s), 3.79(1H,s), 3.58(2H,d-d), 3.35(1H,m), 3.06(6H,s), 2.96(2H,d-d), 2.74(2H,m), 2.29~0.85(74H,m), 0.70(3H,s)
4	3.93(1H,s), 3.78(1H,d), 3.61~3.54(4H,m), 3.35(1H,m), 3.25(2H,d-d), 2.98~2.92(8H,m), 2.63(2H,d-d), 2.29~0.84(77H,m), 0.69(3H,s)
5	3.93(1H,s), 3.78(1H,d), 3.60~3.54(4H,m), 3.36~3.24(7H,m), 2.96(2H,d-d), 2.62(2H,d-d), 2.29~0.85(83H,m), 0.69(3H,s)
6	3.93(1H,s), 3.78(1H,d), 3.58(2H,d-d), 3.32(1H,m), 3.24(2H,m), 2.96(2H,d-d), 2.92(6H,s), 2.81(2H,d-d), 2.62(2H,d-d), 2.25~0.85(79H,m), 0.69(3H,s)
7	4.61(2H,s), 3.95(1H,s), 3.89(2H,d), 3.79(1H,d), 3.36(1H,m), 3.06(6H,s), 2.64(2H,d-d), 2.33~0.85(77H,m), 0.71(3H,s)

1 6

4. 図面の簡単な説明

第1図は、dl-α-TDMAATC のラット赤血球に対する溶血性を示すグラフ、第2図は、dl-α-TDMAATC 水溶液をラットに静注した後の血清中のdl-α-TDMAA と遊離型α-トコフェロール濃度の経時変化を示す。図中、○はdl-α-TDMAA を、●はα-トコフェロールを示す。

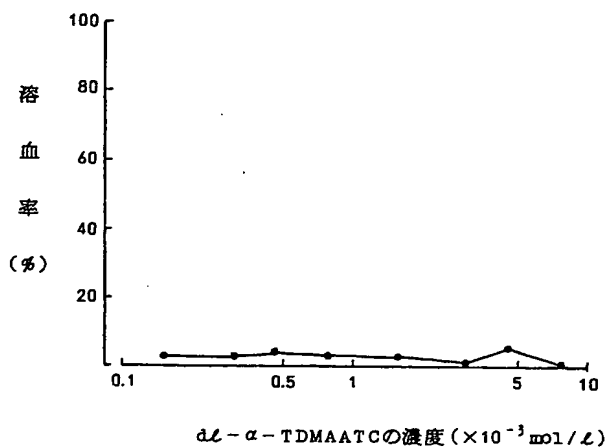
出願人代理人 古 谷 馨

表 2 (続き)

実施例 No.	¹ H-NMR δ (400MHz, in CD ₃ OD)
8	4.60(2H,s), 3.94(1H,s), 3.58(2H,d-d), 3.51(1H,m), 3.07(6H,s), 2.95(2H,d-d), 2.64(2H,d-d), 2.24~0.85(79H,m), 0.69(3H,s)
9	4.76(2H,s), 3.95(1H,m), 3.84(2H,d), 3.52(1H,m), 2.64~2.60(8H,m), 2.32~0.88(79H,m), 0.70(3H,s)
10	4.49(2H,s), 3.78(1H,d), 3.58(2H,d-d), 3.35(1H,m), 3.00(6H,s), 2.95(2H,d-d), 2.64(2H,d-d), 2.31~0.84(79H,m), 0.67(3H,s)
11	4.77(2H,s), 3.83(2H,d), 3.78(1H,s), 3.35(1H,m), 2.68~2.60(8H,m), 2.32~0.85(79H,m), 0.68(3H,s)

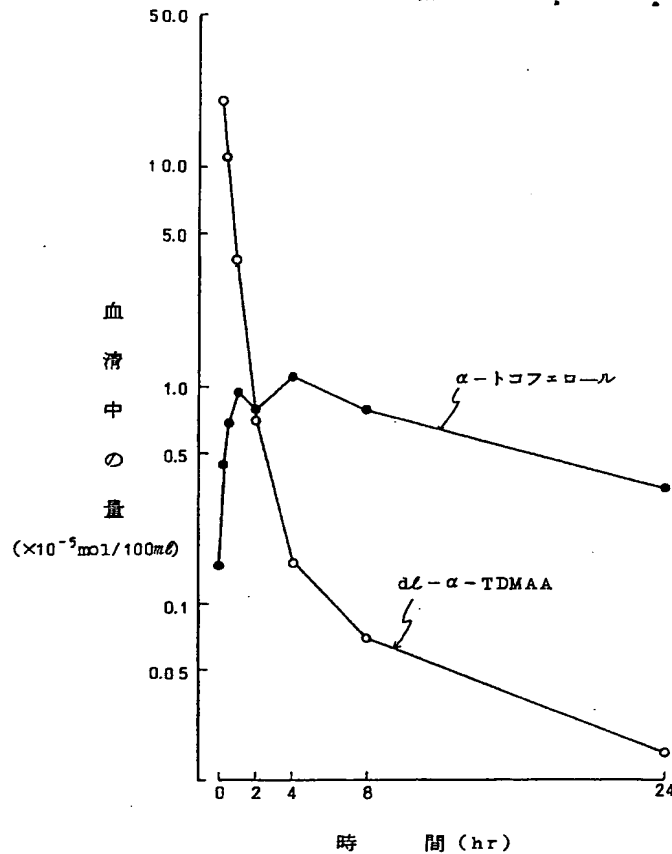
1 7

第 1 図



1 8

第 2 図



手続補正書 (自発)

昭和63年12月 通

特許庁長官 吉田文毅 殿

6. 補正の内容

(1) 明細書10頁末行、11頁下から6行、18頁4
～5行「血清」を「血漿」とそれぞれ訂正

(1) 第2図を別紙の如く訂正

7. 添付書類の目録

(1) 図 面 1 通

1. 事件の表示

特願昭62-280474号

2. 発明の名称

トコフェロール N,N-ジアルキルアミノア
ルキルカルボン酸エステルの胆汁酸塩

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

(021) エーザイ株式会社

4. 代理人

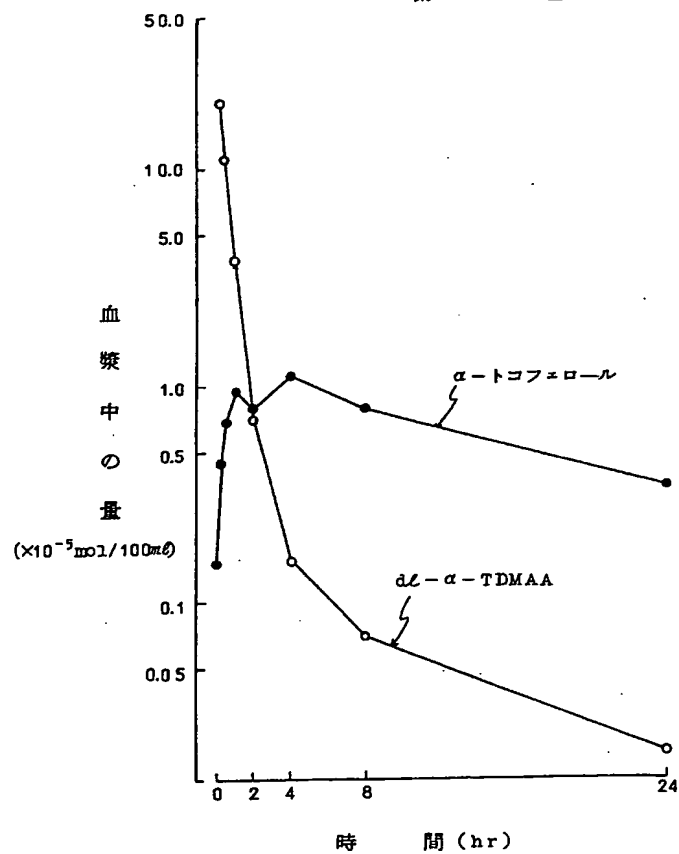
東京都中央区日本橋横山町1の3中井ビル

(6389) 弁理士 古 谷 肇
☎ (03) 663-7808 (代)

5. 補正の対象

明細書の発明の詳細な説明及び図面の
簡単な説明の欄、並びに図面

第 2 図



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.